

Técnicas no invasivas de detección precoz de Temblor Esencial



Preprocesado y análisis no lineal de neuroimagen funcional en estado de reposo

Jose Ignacio Sánchez Méndez
Trabajo Fin de Máster
Departamento de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial
Escuela de Másteres y Doctorados de la UPV/EHU



Universidad
del País Vasco Euskal Herriko
Unibertsitatea

Directora: Miren Karmele López de Ipiña

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Motivación	2
1.2. Objetivos de este Trabajo	2
1.3. Estructura	3
2. Estado del arte	4
2.1. Neuroimagen	4
2.1.1. Anatomía básica del cerebro	4
2.2. Datos del cerebro	6
2.3. Estandar de imagen médica: DICOM	8
2.3.1. Cabecera DICOM	9
2.4. Estandar de imagen médica: NIFTI	11
2.4.1. Cabecera	11
2.5. Neuroimagen de temblor esencial	12
2.5.1. Fisiopatología	12
2.5.2. Imagen de Resonancia Magnética Funcional: fMRI . . .	13
2.6. Preprocesado de neuroimagen	14
2.6.1. Conversión DICOM a NIFTI	15
2.6.2. Extracción del cerebro	15
2.6.3. Segmentación	16
2.6.4. Slice Timing Correction	16
2.6.5. Corrección de movimiento	17
2.6.6. Detección de artefactos	18
2.6.7. Registro basado en una template	19
2.6.8. Suavizado	22
2.7. Redes cerebrales	23
2.8. Análisis no lineal	27

3. Metodología	30
3.1. Visualización y selección de imágenes	30
3.2. Preprocesado	32
3.2.1. Extracción del cerebro: BET	33
3.2.2. Slice Timming Correction	34
3.2.3. Motion correction: MCFLIRT	35
3.2.4. Normalización en dos fases: ANTs	35
3.2.5. Eliminación de artefactos: ACompCor	37
3.2.6. Preprocesado en el dominio de la frecuencia	37
3.3. Construcción del mapa funcional	37
3.4. Reducción de la dimensionalidad	39
3.5. Extracción de parámetros	40
3.5.1. Entropía	40
4. Materiales	44
4.1. Consideraciones éticas	44
4.2. Pacientes para el experimento	44
4.2.1. Datos demográficos	44
4.2.2. Fuentes de origen	44
4.3. Herramientas open source para el preprocesado de neuroimágen	45
4.3.1. Introducción a python	45
4.3.2. Motor de flujos y preprocesado nipype	45
4.3.3. Procesado de neuroimagen FSL	45
4.3.4. Normalizado de imagen ANTs	45
4.3.5. Machine Learning para neuroimagen Nilearn	45
4.3.6. Procesado de series temporales con nitime	45
5. Desarrollo	46
5.1. Estructura del experimento	46
5.1.1. Estructura de directorios	46
5.1.2. Configuración del experimento	46
5.2. Módulo preprocesado	46
5.2.1. Parametrización	46
5.2.2. Salidas	46
5.3. Módulo extracción de mapa cerebral	46
5.3.1. Parametrización	47
5.3.2. Salidas	47
5.4. Módulo extracción de regiones	47

5.4.1. Parametrización	47
5.4.2. Salidas	47
5.5. Módulo para el cálculo de entropía	47
5.5.1. Densidad Espectral de Potencia	47
5.5.2. Entropía Espectral de Shannon	47
5.5.3. Entropía de permutación	48
5.5.4. Parametrización	50
5.5.5. Salidas	50
5.6. Persistencia e informe de los resultados	50
5.6.1. Parametrización	50
5.6.2. Salidas	50
6. Estudio de resultados	51
6.1. Resultados	51
6.2. Discusión	51
6.3. Conclusiones	51
6.4. Líneas futuras	51
A. Glosario	52

Índice de cuadros

2.1. Definición de transferencia de sintáxis	10
--	----

Índice de figuras

2.1.	Neurona cerebral	4
2.2.	El cerebro requiere el 20 % de la energía total del cuerpo y entre el 60 y 80 % de esta energía es utilizada en las conexiones cerebrales (comunicación entre neuronas)	5
2.3.	Imagen estructural del cerebro	6
2.4.	Imagen funcional del cerebro	6
2.5.	Respuesta hemodinámica	7
2.6.	Resolución temporal	8
2.7.	Imagen estandar DICOM	9
2.8.	Cabecera DICOM	10
2.9.	Red del temblor: A)Oliva inferior; B) Núcleo dentado; C)Núcleo rojo; D)Tálamo; E) Cortex-motor	13
2.10.	Extracción del cerebro	16
2.11.	Segmentación de imagen T1	16
2.12.	Diferentes slides de un volumen 3D	17
2.13.	Corrección del movimiento de rotación	18
2.14.	Corrección del movimiento de traslación	18
2.15.	Artefactos	19
2.16.	Matriz de rotación	20
2.17.	Vector de traslación	20
2.18.	Registro de una imagen funcional en una imagen T1 del mismo individuo	21
2.19.	Registro T1 en una template MNI	22
2.20.	Suavizado con diferentes parámetros de filtro	23
2.21.	Red de conectividad cerebral	23
2.22.	Conectividad anatómica	24
2.23.	Conectividad funcional	25

2.24. Conectividad efectiva: La conectividad efectiva es una medida dirigida mientras que la conectividad funcional y estructural no lo son	25
2.25. Matriz de conectividad	26
2.26.	27
3.1. Control de registro fMRI	31
3.2. DAG correspondiente con el pipeline de preprocesado	33
3.3. Resultado de aplicar BET en la imagen de uno de los sujetos enfermos del experimento	34
3.4. Resultado de aplicar el proceso de normalización en dos fases a un individuo en el experimento. Sobre ambas imágenes se superpone como <i>overlay</i> la template	36
3.5. Resultados de diferentes ejecuciones aplicando valores diferentes de suavizado con distintos algoritmos de extracción de mapa funcional	38
3.6. Atlas inferido de los datos	38
3.7. ROIs funcionales obtenidas utilizando Dictionary Learnings en los enfermos de ET	39
3.8. Series temporales asociadas a cada ROI en un individuo	40
5.1. Ejemplo del cálculo de la entropía de permutación	49

Técnicas no invasivas de detección precoz de Temblor Esencial

Preprocesado y análisis de neuroimagen fmri en estado de reposo

Abstract

En este Trabajo de Fin de Master, se ha estudiado la actividad BOLD espontánea en 49 pacientes con la enfermedad de Temblor Esencial (ET) y en 5 sujetos de control utilizando métodos de análisis no lineal. El objetivo principal de este estudio es determinar si la actividad cerebral BOLD es distinta en los enfermos y en los controles. Dentro de las técnicas de neuroimagen nos encontramos encontramos con la imagen funcional por resonancia magnética **fMRI** y la imagen anatómica **sMRI**, es una técnica no invasiva que permite el estudio basado en el fenómeno de resonancia magnética, que valora las características bioquímicas de los tejidos y que es especialmente efectivo a nivel cerebral. El entendimiento del funcionamiento del cerebro humano es un desafío constante en el campo de la neurociencia. En áreas de psicología clínica, neurofisiología y neurociencias, es de interés describir cuantitativamente, así como cualitativamente, las funciones neuronales en condiciones consideradas normales y bajo la influencia diversos trastornos para posteriormente utilizar este conocimiento con fines de diagnóstico. En el presente trabajo se comenzará por el estudio y aplicación de algunas de las técnicas de procesado de neuroimagen que actualmente están en desarrollo para finalmente realizar el estudio no lineal de las imágenes de afectados por la enfermedad de Temblor Esencial, con el fin de obtener más conocimiento sobre la influencia de esta enfermedad en la actividad cerebral en estado de reposo.

Capítulo 1

Introducción

La imagen funcional de resonancia magnética en *Resting-state* ha sido ampliamente utilizada desde que en 1995 se presentó el primer informe basado en el análisis BOLD [A](#) orientado a identificar actividad neuronal espontánea [7]. La imagen de resonancia magnética fMRI en estado de reposo se considerada una potente herramienta para investigar esta actividad neuronal. También es recomendada para realizar estudios clínicos, ya que se obtiene una resolución espacial y temporal aceptable y la no invasividad, así como su simplicidad ya que no es necesario diseñar y realizar complicadas tareas cognitivas.

La conectividad funcional es uno de los análisis más utilizados en este tipo de estudios [5, 13]. Todos estos métodos, y otros que aún no se han mencionado aquí, podrían formar parte de un framework de herramientas orientado al análisis de estudios fMRI en estado de reposo, ya que requieren de unas técnicas de preprocesado y análisis que puede no ser conveniente para otras modalidades. En este contexto y tras el estudio de las distintas herramientas se ha optado por usar el lenguaje de programación Python como tecnología principal, ya que actualmente existen proyectos importantes y suficientemente maduros, además de estar creados y mantenidos por una comunidad de neurocientíficos que basa el desarrollo de estas herramientas en el estado del arte. Un claro ejemplo incluido en los **frameworks** utilizados es [nipype](#)¹ que dota la herramienta de un motor de workflows escalable, con conectores para las herramientas más importantes desarrollados y la posibilidad de paralelizar distintas etapas de los procesos entre otras bondades

¹[nipype.readthedocs.io/en/latest/](https://nipy.readthedocs.io/en/latest/)

de las cuales veremos una pincelada en este trabajo. Otro pilar fundamental para el desarrollo de las mismas características, pero más orientado a tareas de aprendizaje automático es nilearn² basado en el popular framework de Machine Learning escrito en python Scikit-learn³.

1.1. Motivación

El Temblor Esencial es uno de los desordenes del movimiento más comunes. Se caracteriza principalmente por temblores en manos y brazos que se hacen más evidentes en acciones voluntarias como beber, comer o escribir. Debido a esto los pacientes ven afectadas sus actividades diarias, estos pacientes a menudo evitan contextos sociales. Los síntomas del ET^A no se limitan a las extremidades superiores; la cabeza, el cuello, voz, troco o piernas pueden verse afectados. Aunque es mucho más frecuente en los ancianos también puede aparecer en niños, por lo que no puede considerarse una enfermedad relacionada con la edad, y tampoco se han encontrado evidencias que lo relacionen con el sexo.

A pesar del grave deterioro que experimentan la mayoría de los pacientes, la ET fue, hasta hace poco, considerada simplemente como una afección benigna, monosintomática (es decir, motor). El aumento de la conciencia pública y las nuevas investigaciones han trasladado la percepción de ET a la de una enfermedad neurodegenerativa real que se caracteriza por síntomas motores y cognitivos.

La definición clínica de esta enfermedad se encuentra aún bajo debate. El diagnóstico clínico actual basado en la declaración de consenso de la Sociedad de Trastornos del Movimiento tiene un margen de error estimado del 37% de los falsos positivos y las técnicas no invasivas como el análisis de neuroimagen podrían reducir potencialmente el margen de error. .[25]

1.2. Objetivos de este Trabajo

El análisis no invasivo del cerebro mediante neuroimagen, permite obtener información valiosa para la neurociencia y la medicina moderna. El presente estudio está orientado a la investigación y en la ayuda al diagnóstico precoz de

²<http://nilearn.github.io/>

³[urlhttp://scikit-learn.org/stable/](http://scikit-learn.org/stable/)

la enfermedad de Temblor esencial. En este sentido se abordarán los siguientes objetivos:

- Investigar técnicas de procesado y análisis de imagen fMRI en Temblor esencial y otros desordenes.
- Investigación de las técnicas de construcción de redes cerebrales.
- Análisis de la evolución de la intensidad en los mapas del fMRI
- Investigar técnicas de análisis no lineal de neuroimagen,
- Construcción de una framework opensource modular, reutilizable y escalable orientado al análisis y preprocesado de neuroimagen fMRI en estado de reposo.

1.3. Estructura

El presente trabajo se estructura en 5 capítulos. En el primer capítulo se exponen las motivaciones que han llevado al trabajo de investigación detrás de esta memoria y el alcance del estudio. Se abordarán las diferentes técnicas de neuroimagen que forman parte del estado del arte actual en los *capítulos 2 y 3* y se exponen las metodologías en el contexto del marco teórico sobre el que se sustenta este estudio, extendiendo aquellas que pueden considerarse principales. Se ofrece una descripción detallada en el **capítulo 4**, tanto sobre los datos utilizados para la experimentación como las consideraciones éticas necesarias en cualquier estudio susceptible de contener datos sensibles protegidos por la legislación vigente.

Ya que además del estudio realizado, el presente trabajo pretende ser el inicio de la construcción de una herramienta de ensayos clínicos de fMRI en estado de reposo, el *capítulo 5* trata de describir la estructura del experimento en términos de ficheros y directorios, el funcionamiento de cada uno de los módulos que ya están desarrollados al término de este trabajo y la configuración de entradas y salidas.

Para concluir se presenta un último capítulo dedicado al estudio de los resultados y las líneas futuras que continuaran en el desarrollo de la herramienta.

Capítulo 2

Estado del arte

2.1. Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen han cambiado el panorama en que los científicos abordan las hipótesis sobre la anatomía funcional del cerebro, especialmente en relación con el comportamiento y los trastornos clínicos. [6]

2.1.1. Anatomía básica del cerebro

El cerebro humano está compuesto por alrededor de 10^{11} **neuronas** y sobre 10^4 sinapsis por cada neurona comprimidas en un volumen de unos $1,400\text{cm}^3$.

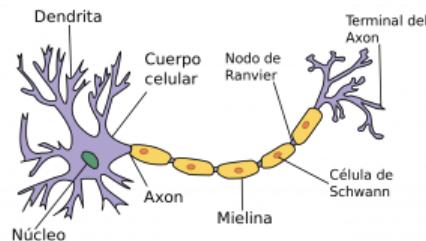


Figura 2.1: Neurona cerebral

Las neuronas están densamente conectadas y tienen muchas **dentritas**. Así mismo los axones conducen las señales eléctricas y están recubiertos por mielina. La mielina es un factor determinante a la hora de establecer la señal y el contraste de la resonancia magnética. Las neuronas se organizan en tres tipos de **tejidos**:

- Sustancia Gris (GM): Contiene numerosos cuerpos celulares (somas) y relativamente pocos axones cubiertos de mielina. Se asocia con la función del procesamiento de la información, es decir con la capacidad del razonamiento. Se localiza en la superficie del cerebro, formando la corteza cerebral, que corresponde con la organización más compleja de todo el sistema nervioso.
- Sustancia Blanca (WM): Principalmente está formado por un gran número de axones (parte de la neurona encargada de transmitir la información) cubiertos de mielina y contiene relativamente pocos cuerpos celulares. Se corresponde con la parte interior del cerebro.
- Fluido Cerebroespinal (CSF): Para la protección mecánica básica e inmunológica del cerebro.

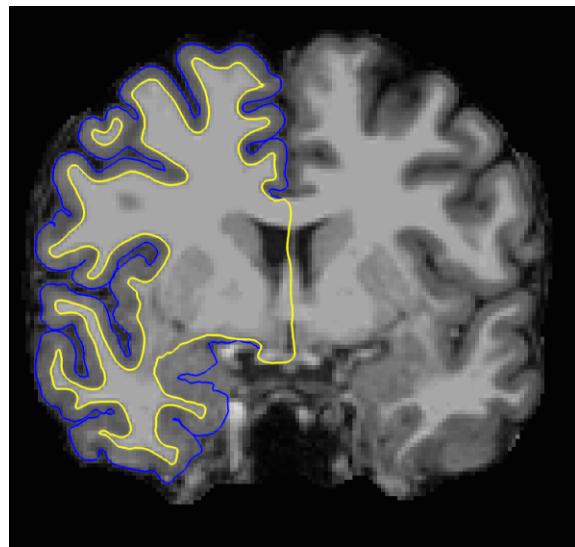


Figura 2.2: El cerebro requiere el 20 % de la energía total del cuerpo y entre el 60 y 80 % de esta energía es utilizada en las conexiones cerebrales (comunicación entre neuronas)

[14]

2.2. Datos del cerebro

El campo de la neuroimagen incluye el uso directo o indirecto de varias técnicas de imagen estructural o funcional del cerebro.

Los datos anatómicos o [imagen anatómica](#) describen el tamaño, la forma y la integridad de las estructuras de los tejidos en el cerebro. Se obtiene al realizar una resonancia magnética convencional y nos permite visualizar de manera contrastada la sustancia gris y la sustancia blanca.

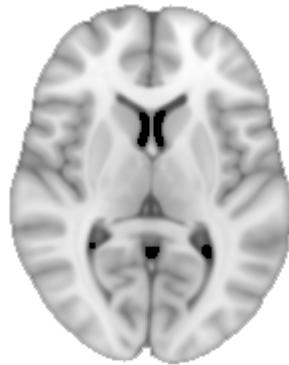


Figura 2.3: Imagen estructural del cerebro

Los datos [funcionales](#) calculan los patrones de activación de las diferentes poblaciones de neuronas o regiones dentro del cerebro. Permite detectar zonas de mayor oxigenación en el cerebro cuando el paciente está realizando una actividad o en estado de reposo.

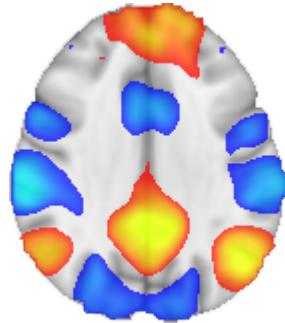


Figura 2.4: Imagen funcional del cerebro

[14, 12]

Datos funcionales

Mide la actividad neuronal a través de la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre de cada voxel (**BOLD**). La actividad neuronal causa una mayor demanda de energía, a través de un proceso llamado respuesta hemodinámica la sangre libera oxígeno a las neuronas activas, disparadas a una tasa mucho mayor en comparación con las neuronas inactivas. [14, 6]

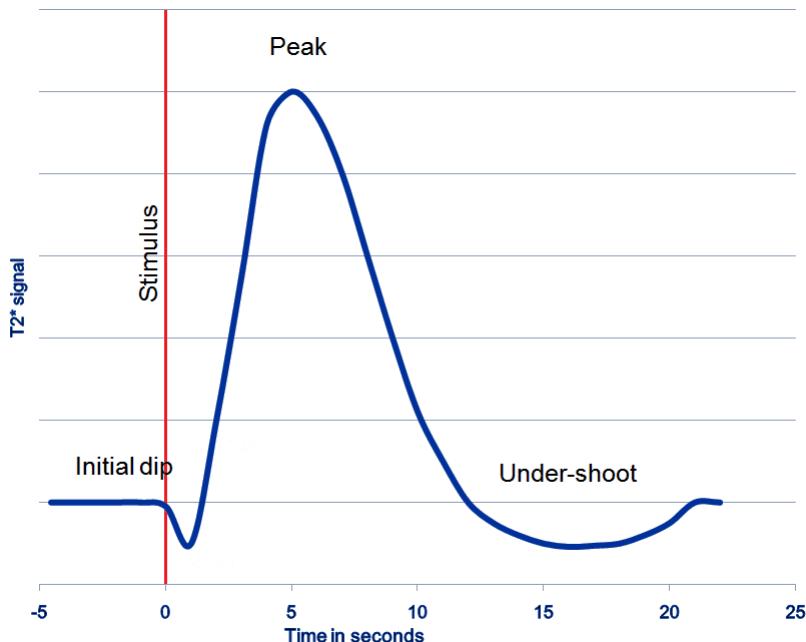


Figura 2.5: Respuesta hemodinámica

Mientras que la actividad neuronal ocurre en milisegundos, la respuesta hemodinámica es más lenta y toma alrededor de 5 segundos en alcanzar su máximo como se puede ver en la figura 2.5 seguido por un descenso inferior al nivel basal aproximadamente a los 15 segundos.

En la mayoría de las aplicaciones la resolución espacial se encuentra entre 1 y 5mm. La resolución temporal suele estar entre 0.5 y 3 segundos 2.6.[20, 14, 12]

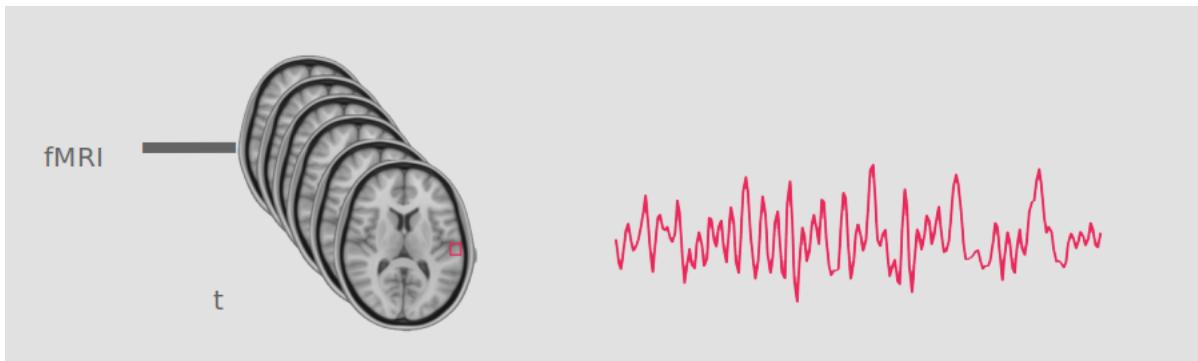


Figura 2.6: Resolución temporal

Existen dos modalidades principales de fMRI:

- **Task fMRI:** El sujeto realiza una tarea durante el escáner
- **Rest fMRI:** El sujeto se encuentra relajado y no hace ni piensa en nada durante el escáner.

El presente experimento se obtiene un conjunto de datos basado en la segunda modalidad.

2.3. Estandar de imagen médica: DICOM

Del Inglés *Digital Imaging and Communications in Medicine* fué creado por *National Electrical Manufacturers and Association* para permitir la visualización y distribución de imágenes médicas. Es el estandar mundialmente reconocido para este fin.[16]

DICOM tiene un conjunto muy amplio de servicios, la mayoría de los cuales implica transmisión de datos sobre la red, y el formato de fichero en que se sustenta es en realidad una ampliación posterior y de menor importancia del estándar. Queda recogido en el PS3.10 [9] del estandar.[19]

Un único archivo DICOM contiene la cabecera, la cual contiene información sobre el nombre del paciente, el tipo de escáner, la dimensión de la imagen y otros metadatos, además de todos los datos de la imagen en formato binario. Es posible comprimirlo a fin de reducir el tamaño de la imagen. A menudo son separados en *slices* de dos dimensiones, pero pueden ser combinadas en un único archivo.[16]

2.3.1. Cabecera DICOM

La siguiente [imagen](#) muestra un hipotético archivo DICOM. En este ejemplo, los primeros 794 bytes son usados para la cabecera DICOM, la cual informa de la dimensión de la imagen y guarda otra información sobre el escaner. El tamaño de la cabecera puede variar en función de cuanta información se almacena en ella. En este caso se encuentra una imagen de $109 \times 91 \times 2$ voxels, con una resolución de un byte por voxel (por tanto el tamaño total de la imagen es de 19838 bytes). La imagen se encuentra a continuación de los datos de la cabecera, generalmente en el mismo archivo.

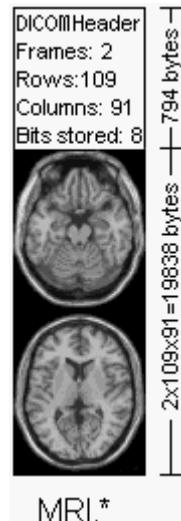


Figura 2.7: Imagen estandar DICOM

El estandar de almacenamiento que recoge DICOM, reserva los 128 primeros bytes para el preambulo(el cual generalmente no contiene información, son todo ceros) segido por los caracteres ‘D’, ‘I’, ‘C’ y ‘M’. Tras estos caracteres aparece la información de la cabecera, la cual se organiza en “grupos”. Por ejemplo el grupo *002hex* en la siguiente [imagen](#) es el grupo de los metadatos del archivo, en el siguiente ejemplo contiene tres elementos: uno define la longitud del grupo, otro guarda la versión del archivo y el tercero almacena la sintaxis de transferencia.

First 128 bytes: unused by DICOM format
Followed by the characters 'D','I','C','M'
This preamble is followed by extra information e.g.:

```
0002,0000,File Meta Elements Group Len: 132
0002,0001,File Meta Info Version: 256
0002,0010,Transfer Syntax UID: 1.2.840.10008.1.2.1.
0008,0000,Identifying Group Length: 152
0008,0060,Modality: MR
0008,0070,Manufacturer: MRIcro
0018,0000,Acquisition Group Length: 28
0018,0050,Slice Thickness: 2.00
0018,1020,Software Version: 46\64\37
0028,0000,Image Presentation Group Length: 148
0028,0002,Samples Per Pixel: 1
0028,0004,Photometric Interpretation: MONOCHROME2.
0028,0008,Number of Frames: 2
0028,0010,Rows: 109
0028,0011,Columns: 91
0028,0030,Pixel Spacing: 2.00\2.00
0028,0100,Bits Allocated: 8
0028,0101,Bits Stored: 8
0028,0102,High Bit: 7
0028,0103,Pixel Representation: 0
0028,1052,Rescale Intercept: 0.00
0028,1053,Rescale Slope: 0.00392157
7FE0,0000,Pixel Data Group Length: 19850
7FE0,0010,Pixel Data: 19838
```

Figura 2.8: Cabecera DICOM

Los elementos requeridos dependen del tipo de imagen, en la parte 3 del archivo DICOM de ejemplo en la imagen 2.8 aparece como ‘MR’ (0008:0060), por tanto tendrá que contener los elementos que describen un **MRI**. La ausencia de este elemento supone una violación del estandar.

Un elemento de particular importancia es **002:0010** (ver la tabla 2.1), el cual define el identificador único de transferencia de sintaxis **Transfer Syntax Unique Identification**. Este valor informa la estructura de los datos de la imagen, revelando si los datos han sido comprimidos o no (lo que podría suponer perdidas en los datos de altas frecuencias).

Transfer Syntax UID	Definition
1.2.840.10008.1.2.x	Raw data, Explicit VR x = 1: Little Endian x = 2: Big Endian
1.2.840.10008.1.2.4.xx	JPEG compression xx = 50-64: Lossy JPEG xx = 65-70:Lossless JPEG
1.2.840.10008.1.2.5	Lossless Run Length Encoding
1.2.840.10008.1.2	Raw data, Implicit VR, Little Endian
1.2.840.10008.1.2.4.xx	JPEG compression xx = 50-64: Lossy JPEG xx = 65-70: Lossless JPEG
1.2.840.10008.1.2.5	Lossless Run Length Encoding

Cuadro 2.1: Definición de transferencia de sintáxis

Además de informar sobre la técnica de compresión (si existe), el **UID** de la sintaxis de transferencia informa del orden de los bytes de datos sin procesar. Cada host puede almacenar de forma diferente los valores **integer** (big endian y little endian ordering). Si consideramos un entero de 16 bits con el valor 257: el byte más significativo almacena el valor 01 (= 255), mientras que el byte menos significativo almacena el valor 02. Algunas computadoras guardarán este valor como 01:02, mientras que otras lo almacenarán como 02:01. Por lo tanto, para los datos con más de 8 bits por muestra, un visor DICOM puede necesitar cambiar el orden de bytes de los datos para que coincida con el orden utilizado por el equipo.

2.4. Estandar de imagen médica: NIFTI

Como se ha mencionado con anterioridad, el estandar DICOM provee de un marco de trabajo para transferir, almacenar e imprimir imágenes médicas. Mientras este formato es muy flexible y comprensible, requiere de un gran esfuerzo y es costoso de implementar. Sin embargo, para investigar sobre estas imágenes es suficiente con un formato mucho más sencillo que almacena únicamente los metadatos más relevantes. Al contrario que DICOM, NIFTI es un formato muy simple. Este formato ha sido ampliamente aceptado en el campo de la investigación de neuroimagen, permitiendo combinar diferentes herramientas de análisis y procesado, desarrollada por distintos equipos.

2.4.1. Cabecera

Hereda su estructura de 348 bytes del formato estandar **ANALYZE**. En los últimos cuatro bytes de la cabecera se corresponden con el campo “mágico” que indica si la cabecera y la imagen están en un único archivo ($magic = n + 1|0$) o en dos separados ($magic = ni1|0$). Añade cuatro bytes adicionales al formato **ANALYZE** indicando la *extensión* de la cabecera. Por defecto esos cuatro bytes son ceros. La imagen y la cabecera pueden ser almacenados en ficheros distintos usando las extensiones .hdr y .img, o en un único archivo con la extensión .nii donde la cabecera ocupa los primeros 348 bytes y los datos de la imagen suelen ocupar a partir del byte 352.

2.5. Neuroimagen de temblor esencial

El temblor esencial (ET) es uno de los desordenes neurológicos más comunes con una prevalencia del 0.9 % en la población general, que incrementa con la edad y que puede afectar a las extremidades, la cabeza, el cuello, la voz o varias combinaciones, con una estimación de aproximadamente 5 % sobre los individuos de 65 años. El comienzo clínico es bimodal, algunos de los síntomas se presentan en una fase muy temprana de la vida, mientras otros síntomas se presentan en una fase más tardía. [8, 3, 15]

Algunos estudios recientes sugieren que se trata de un proceso de evolución lenta degenerativa con síntomas que no están relacionados con el sistema motor como disfunciones cognitivas, ansiedad, depresión y pérdida de audición. El diagnóstico clínico suele realizarse basado en el historial médico y los resultados de un examen neurológico. [8]

2.5.1. Fisiopatología

La fisiopatología del ET no se encuentra completamente entendida, pero algunos estudios clínicos y de imagen apuntan a que el cerebelo está involucrado. Se define como una acción de temblor con una frecuencia entre 4 y 8 Hz [15], en reposo, sin ningún otro trastorno neurológico. Algunos estudios neurológicos y de animales, post-mortem, indican que la oliva inferior, el cerebelo, el núcleo rojo, el tálamo y el cortex y sus neurotransmisores están involucrados. Estas áreas conforman la red conocida como cerebelo-tálamo-corticales (CTC).[1, 25, 15]

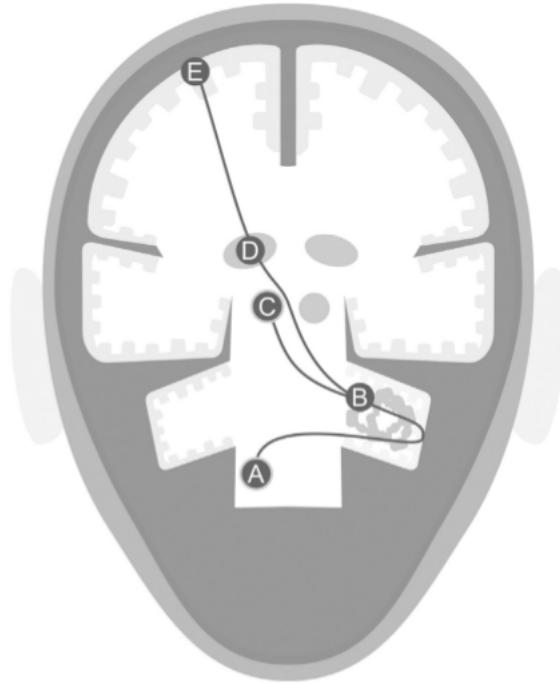


Figura 2.9: Red del temblor: A)Oliva inferior; B) Núcleo dentado; C)Núcleo rojo; D)Tálamo; E) Cortex-motor

Imagen extraída de [25]

Los estudios individuales basados en imagen estructural no han revelado anomalías significativas en pacientes con temblor esencial. Sin embargo, estudios patológicos más avanzados han mostrado cambios estructurales [25, 15].

2.5.2. Imagen de Resonancia Magnética Funcional: fMRI

La definición clínica de esta enfermedad se encuentra aún bajo debate. El diagnóstico clínico actual basado en la declaración de consenso de la Sociedad de Trastornos del Movimiento tiene un margen de error estimado del 37% de los falsos positivos.[25]

Las técnicas de neuroimagen podrían reducir potencialmente el margen de error en los diagnósticos al obtener información sobre la patología cerebral subyacente y, en última instancia, podrían utilizarse como una herramienta

de diagnóstico válida. Los estudios de imagen funcional son capaces de asociar el temblor esencial con la actividad cerebral en reposo o mientras realiza una actividad [25]. Las técnicas más comúnmente utilizadas en fMRI basan sus estudios en el principio de cambios de contraste **BOLD**. Estas técnicas utilizan las diferentes propiedades magnéticas de la oxigenación y desoxigenación de la hemoglobina con el fin de identificar cambios en el flujo de sangre en las regiones del cerebro. Los cambios BOLD durante los movimientos voluntarios se asocian principalmente con la activación de la corteza sensimotora contralateral, las regiones subcorticales y el cerebro ipsilateral junto con la desactivación significativa de las regiones subcorticales de la corteza sensitiva ipsilateral y el cerebelo contralateral [8]. Hasta la fecha hay pocos estudios basados en fMRI que evalúen los cambios **BOLD** relacionados con ET. Los sujetos con ET que manifestaron temblores durante el fMRI no solo muestran activación de estas áreas, si no también aquellas que componen la red cerebelo-talamo-cortical en la imagen 2.9.

Los artefactos generados durante la tarea son algunas limitaciones en este tipo de resonancias, a la hora de analizar la aparición de los síntomas del temblor esencial en un espacio confinado de un escáner MRI. Se pueden generar confusiones adicionales al intentar comparar los temblores involuntarios que aparecen en individuos con ET, con controles que a menudo se les pide imitar temblores. Se puede evitar la generación estos artefactos (*confounds* en inglés) realizando el estudio en estado de reposo [3, 8].

2.6. Preprocesado de neuroimagen

El pipeline de preprocesado de neuroimagen depende generalmente del investigador, que métodos y en qué orden aplicar dichos métodos entre los siguientes:

- Eliminación de los primeros volúmenes para corregir el efecto de la saturación magnética (los primeros volúmenes suelen tener una mayor intensidad). Algunas máquinas de MR ya lo realizan de forma automática.
 - Slice Timing Correction (fMRI)
 - Motion Correction (fMRI)
 - Artifact Detection (fMRI)

- Coregistro
- Normalización
- Smoothing o suavizado
- Filtro de pasa banda: aunque existe controversia está ampliamente aceptado el filtrado entre las frecuencias 0.01 y 0.08 Hz en estudios fMRI en estado de reposo.[14]
- Segmentación en regiones de interés (sMRI)
- Extracción del cerebro (sMRI)

2.6.1. Conversión DICOM a NIfTI

La mayoría de las herramientas más conocidas para el procesado y visualización de imagen médica, todavía no son compatibles con el formato DICOM, requieren que las imágenes estén almacenadas en formato **NIfTI**, sin embargo las imágenes capturadas por los escaneres actuales almacenan estas imágenes bajo el estándar DICOM. Dicho esto, el primer paso en cualquier flujo de preprocesado suele consistir en convertir las imágenes DICOM en imágenes NIfTI. Esta tarea no siempre es sencilla ya que el estándar DICOM es particularmente complicado y diferentes escaneres pueden extender de forma diferente el estándar, dando lugar a información diferente e incluso duplicada [16]. Debido a esto nos encontramos incompatibilidades con el software que puede haber sido diseñado para su uso con un pequeño subconjunto de imágenes DICOM y por tanto mientras una herramienta de conversión funciona para unas imágenes, podría no hacerlo para otras.

2.6.2. Extracción del cerebro

Se trata del preproceso previo al registro y a la segmentación. Elimina los tejidos no cerebrales a fin de obtener mejores resultados en los pasos posteriores. Por ejemplo al registrar las imágenes funcionales en imágenes anatómicas de alta resolución. Las imágenes fMRI suelen tener muy pocos tejidos no cerebrales debido a la naturaleza de la imagen, sin embargo las imágenes MR de alta resolución a menudo tiene una gran cantidad de estos tejidos, como los ojos, la piel, grasa, músculo...etc y la robustez del algoritmo de registro depende en gran medida de la eliminación de estos tejidos [26].

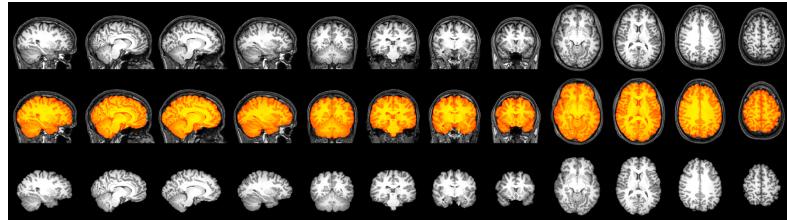


Figura 2.10: Extracción del cerebro

Generalmente se elimina el fondo de la imagen para analizar los *slice* de voxels.

2.6.3. Segmentación

La segmentación es el proceso a través del cual el cerebro es dividido en secciones neurológicas. Un ejemplo de segmentación en materia gris, materia blanca y líquido cefalo raquídeo lo podemos ver en la imágen 2.11

La segmentación se orienta con diversos fines. Se puede utilizar tanto como paso previo en el pipeline a la normalización o extracción del cerebro, como máscara para facilitar el análisis de una región de interés.

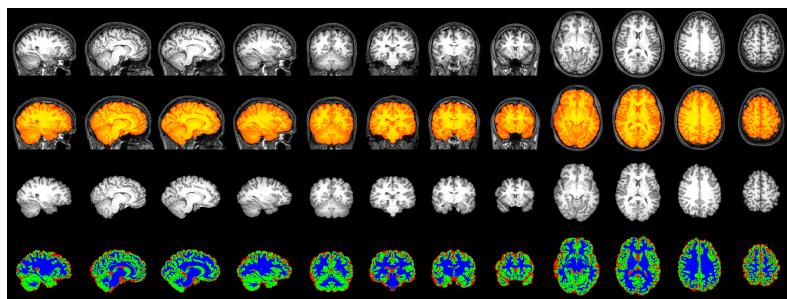


Figura 2.11: Segmentación de imagen T1

2.6.4. Slice Timing Correction

Dado que en las secuencias fMRI no se obtienen las *slice* de un volumen en el mismo instante de tiempo, es necesario tener en cuenta las diferencias temporales de la adquisición. Por ejemplo si obtenemos un volumen con 25 slices en orden ascendente y cada una de ellas se capta cada 100 ms, hay una diferencia de 2.5 segundos entre la primera y la última. Es necesario conocer

el orden de la adquisición para poder aplicar la corrección correctamente. Son tipicamente captadas utilizando uno de los siguientes tres métodos:

- orden descendente (top-down)
- orden ascendente (bottom-up)
- intervalos

Slice Timing Correction se utiliza para compensar las diferencias de tiempo entre las adquisiciones de corte mediante la interpolación temporal de los cortes de modo que el volumen resultante sea casi equivalente a la adquisición de toda la imagen del cerebro en un solo punto de tiempo.

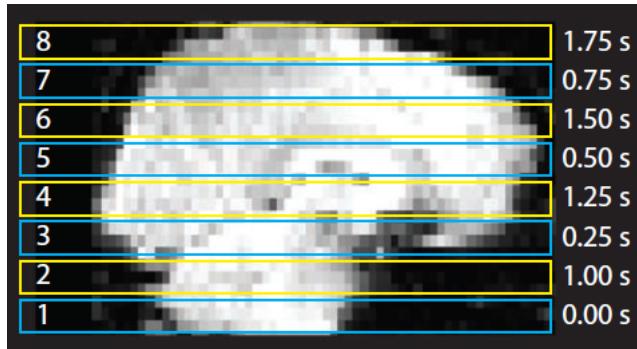


Figura 2.12: Diferentes slides de un volumen 3D

2.6.5. Corrección de movimiento

También conocido como realineado, es usado para corregir los movimientos de la cabeza durante la adquisición de la imagen de datos funcionales, dado que incluso los pequeños movimientos de la cabeza condicen a la variación indeseada de los voxel y reducen la calidad de los datos. Con la corrección del movimiento se busca minimizar la influencia de los movimientos, registrando cada uno de los volúmenes con un volumen de referencia. Este volumen de referencia suele ser la media de todos los puntos de tiempo. El movimiento de la cabeza se puede caracterizar por seis parámetros, tres de traslación a lo largo de los tres ejes X, Y, Z y tres de rotación con el centro en los mismos ejes. Generalmente se realiza mediante una transformación afín de cuerpo rígido para transformar los datos con esos seis grados de libertad.

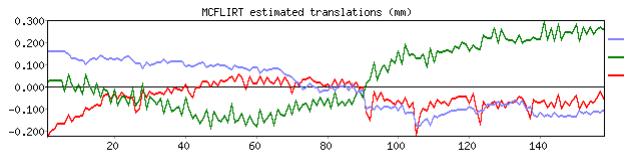


Figura 2.13: Corrección del movimiento de rotación

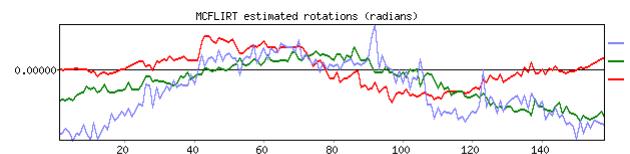


Figura 2.14: Corrección del movimiento de traslación

2.6.6. Detección de artefactos

El movimiento de la cabeza altera sistemáticamente las correlaciones de la conectividad funcional en imágenes en estado de reposo. Casi ningún sujeto permanece inmóvil, se puede observar en la imagen como algunos se mueven drásticamente, este movimiento se puede apreciar por el pico tan agudo que aparece en la gráfica. Un movimiento tan severo y repentino puede influir en los resultados finales del experimento. [23]

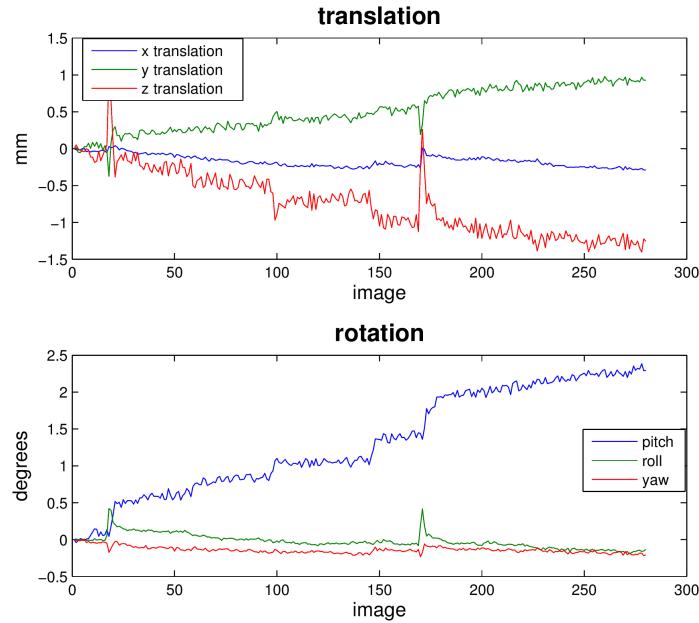


Figura 2.15: Artefactos

El preprocessado de corrección de movimiento intenta corregir los movimientos más pequeños, no obstante a veces es mejor simplemente eliminar los volúmenes que han sido adquiridos durante el movimiento extremo. La detección de artefactos se utiliza a fin de identificar estos volúmenes para que sean eliminados en fases posteriores del análisis.

2.6.7. Registro basado en una template

Los usos más comunes de esta etapa del preprocessado son:

- Combinar diferentes sujetos en un grupo de estudio
- Corrección del movimiento
- Cuantificar cambios estructurales

Tipos de registro de imagen

- Segundo la complejidad en grados de libertad (df)
 - Cuerpos rígidos ($6df$)

- Affine ($12df$)
- No-lineal ($> 12df$)
- Normalización (la misma persona)
 - Sección cruzada (cross-sectional) entre diferentes modalidades de imagen.
 - Longitudinal en la misma modalidad entre dos visitas distintas
 - Longitudinal entre diferentes modalidades y distintas visitas.
- Normalización: registrar en una template, por ejemplo MNI152 T1.
- Un sujeto en otro distinto

El registro lineal es el más simple. Tiene 6 grados de libertad y consisten en traslación y rotación:

$$T_{rigid}(v) = Rv + t$$

Donde v es un voxel en el espacio en 3D, esencialmente una matriz de rotación R multiplica el voxel v y suma la traslación t . En otras palabras se obtiene la imagen, se rota y se traslada. Esta es una transformación de cuerpo rígido.

$$R = \begin{bmatrix} \cos \beta \cos \gamma & \cos \alpha \sin \gamma + \sin \alpha \sin \beta \cos \gamma & \sin \alpha \sin \gamma - \cos \alpha \sin \beta \cos \gamma \\ -\cos \beta \sin \gamma & \cos \alpha \cos \gamma - \sin \alpha \sin \beta \sin \gamma & \sin \alpha \cos \gamma + \cos \alpha \sin \beta \sin \gamma \\ \sin \beta & -\sin \alpha \cos \beta & \cos \alpha \cos \beta \end{bmatrix}$$

Figura 2.16: Matriz de rotación

$$t = (t_x, t_y, t_z)$$

Figura 2.17: Vector de traslación

Existen 6 grados de libertad ya que hay 3 ángulos de rotación y 3 posibles ejes de traslación x, y, z .

El registro lineal afín. La transformación afín tiene 12 grados de libertad. De la misma forma que la rígida, pero la matriz A no se limita a una matriz de rotación, todos los valores pueden ser distintos en cada posición, no existen restricciones. Es por esto que la matriz de transformación afín A tiene 9 campos (una matriz de 3×3) y el vector de traslación 3, en total 12 grados de libertad. El vector de traslación es exactamente el mismo que el de la transformación de cuerpo rígido.

$$T_{affine}(v) = Av + t$$

Estás dos transformaciones lineales son las más utilizadas.

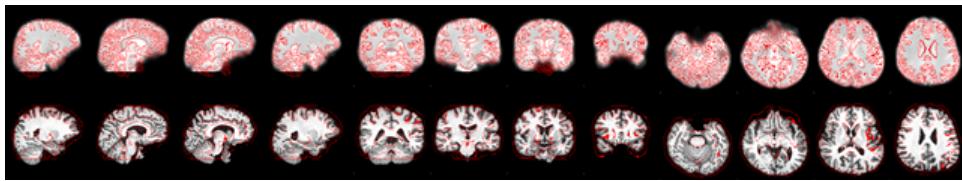


Figura 2.18: Registro de una imagen funcional en una imagen T1 del mismo individuo

Normalización . Se obtienen mejores resultados con un menor número de grados de libertad. Esto es debido a que se trata del mismo cerebro, y por tanto no es necesario realizar grandes transformaciones para registrar un cerebro utilizando otro distinto. Algunos ejemplos de análisis que no requieren plantillas de referencia ya que es suficiente con co-registrar las imágenes:

- Identificar cambios longitudinales específicos de la ubicación: cambios en un mismo cerebro para diferentes visitas. Es decir, que ha cambiado en un cerebro en particular.
- Segmentación. Suponiendo que estamos interesados en identificar la materia blanca, gris o el área correspondiente a una patología no es necesario utilizar una template. Es posible realizarlo y existen métodos relacionados, sin embargo no es necesario.
- Análisis de intensidades.

Existen muchos otros ejemplos en los que no es necesario aplicar esta técnica de preprocesado. Conviene evitarlo si es posible, aunque existen contextos en los que es necesario registrar las imágenes utilizando una **template**.

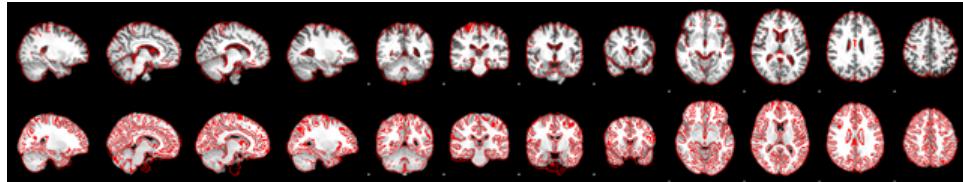


Figura 2.19: Registro T1 en una template MNI

Registro basado en una template. Asume que el cerebro puede ser manipulado en un espacio muestral dada una plantilla. A menudo está cuestión es motivo de debate. No siempre es razonable por que el cerebro es una estructura muy compleja. Se obtiene información anatómica de la plantilla, por ejemplo para poder identificar las regiones del cerebro. Ejemplos de análisis que requieren utilizar esta técnica:

- Para obtener resultados de una población (p. e. localización de lesiones)
- Describir hallazgos a nivel anatómico
- Segmentación utilizando un multi-atlas. Obtener información del diferentes template de atlas cerebrales.

2.6.8. Suavizado

Más comunmente conocido por el termino en inglés smoothing. Se trata de aplicar un filtro a la imagen. Al suavizar una imagen se incrementa el **SNR** de los datos filtrando las frecuencias más altas en el dominio de la frecuencia. Dicho de otra forma, elimina los cambios más pequeños de escala entre los voxels. Esto ayuda a que los cambios a mayor escala sean más evidentes. Existe una cierta variabilidad inherente en la localización funcional entre sujetos y por tanto suavizar ayuda a minimizar las diferencias espaciales entre sujetos y por esto es importante aplicar el filtro en estudios de grupos de sujetos.

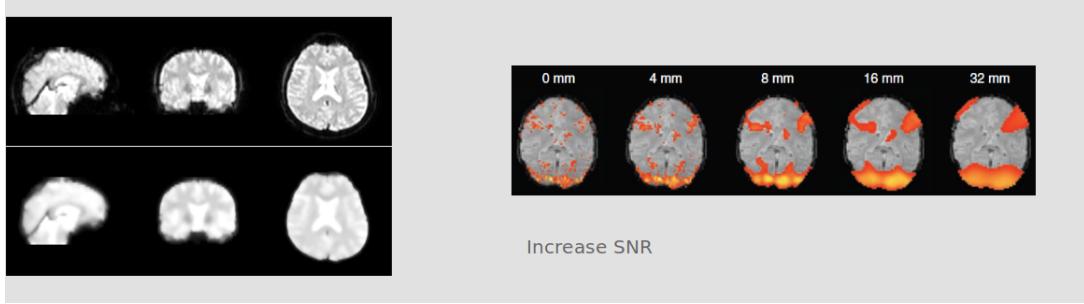


Figura 2.20: Suavizado con diferentes parámetros de filtro

El suavizado se implementa aplicando un Kernel gausiano 3D a la imagen, la cantidad de suavizado se determina por su anchura total establecido en el parámetro medio máximo (fwhm). Este parámetro indica el diámetro del núcleo de suavizado. El valor de cada voxel se cambia como resultado de aplicar este kernel de suavizado a su valor original. Para el valor de este parámetro algunos autores sugieren usar dos veces las dimensiones de voxel como un punto de partida razonable.[14]

2.7. Redes cerebrales

El campo de las matemáticas que describe y cuantifica las redes se denoma teoría de grafos.

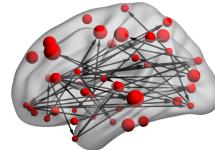


Figura 2.21: Red de conectividad cerebral

Para construir un grafo primero se seleccionan los nodos que constituirán el grafo. Una vez hecho esto es necesario definir la conectividad entre las distintas regiones del cerebro. Los nodos representan las regiones de interés del cerebro.

Existen distintas técnicas con el fin de seleccionar los nodos:

- Basada en los voxel: Cada voxel de la imagen es usado como el vértice del grafo.

- Basado en un atlas: Se definen los nodos por el conocimiento anatómico del cerebro.
- Basado en los datos: Los nodos son definidos basandose en los datos extraidos de las imágenes MRI.

La conectividad cerebral se puede clasificar según su naturaleza:

- Conectividad anatómica: decodifica las conexiones cerebrales anatómicas, estas conexiones tipicamente son traceadas por la materia blanca (WM).

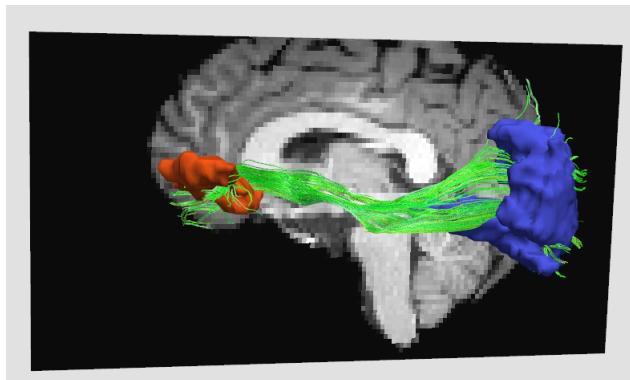


Figura 2.22: Conectividad anatómica

Las medidas utilizadas para el cálculo de la conectividad funcional son:

- Número de fibras
- Volumen
- Densidad
- Longitud de las fibras
- Anisotropía fraccional
- Ratio de difusión media
- Ratio de difusión radial
- Ratio de difusión axial

- Conectividad funcional: define los distintos patrones de activación entre las distintas poblaciones de neuronas. Los nodos con actividad funcional similar están conectados.

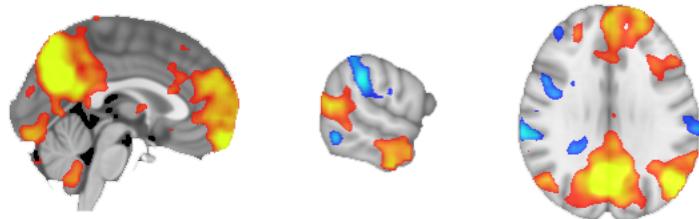


Figura 2.23: Conectividad funcional

Las medidas utilizadas para el cálculo de la conectividad funcional son:

- Correlación de Pearson
- Correlación Parcial
- Información mutua
- Coherencia
- Sincronización de fase
- Sincronización no lineal generalizada
- Conectividad efectiva: identifica interacciones causales subrayando la activación en orden temporal de activación o el flujo de información.

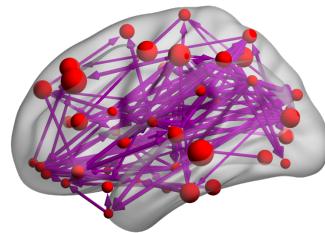


Figura 2.24: Conectividad efectiva: La conectividad efectiva es una medida dirigida mientras que la conectividad funcional y estructural no lo son

Las medidas que proveen las redes efectivas de conectividad son:

- Causalidad de Granger
- Entropía de transferencia
- Modelado causal directo
- Modelado de ecuación estructural

[14].

Una puede ser representada mediante su matriz de conectividad

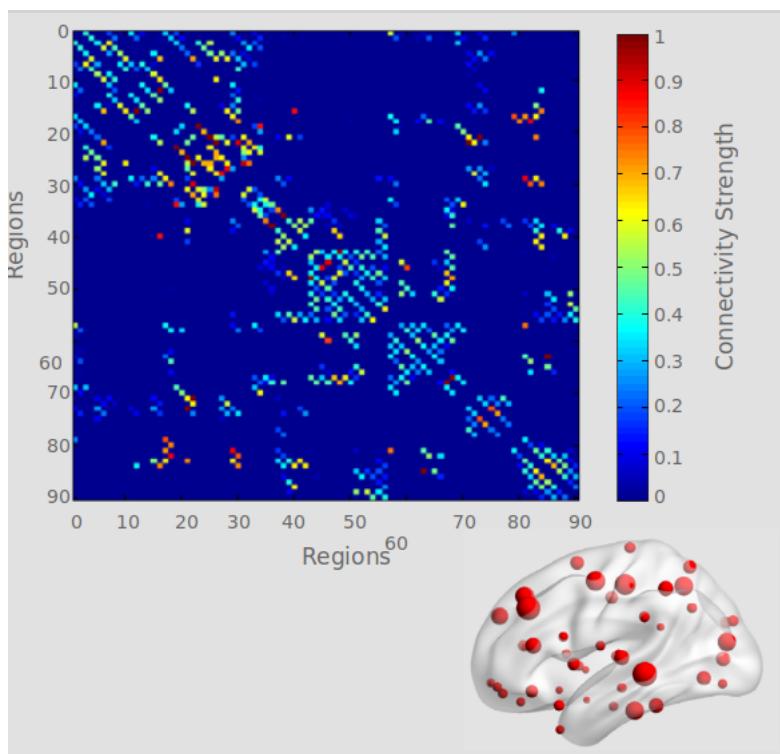


Figura 2.25: Matriz de conectividad

En la matriz 2.25 podemos observar que el nodo 52 y el nodo 3 no están conectados, dicho de otra forma el valor en la matriz es 0. Sin embargo el nodo 79 se encuentra fuertemente conectado con el 3.

La actividad en reposo se puede medir con varios métodos:

- Métodos semilla. Se escoge un voxel o ROI semilla mediante GLM y se determina su conexión con el resto.

- Métodos libres de modelos. Se basan en detectar que voxels son comunes a determinadas señales en el cerebro. El método ICA utilizado en el presente estudio es el más usado y el que produce mayor consistencia entre experimentos.

2.8. Análisis no lineal

Desde 1994 el modelo lineal general (GLM) se ha convertido en la herramienta principal de análisis fMRI debido a su flexibilidad para incorporar múltiples variables independientes cualitativas y cuantitativas. El propósito del GLM, es predecir la variación de una variable dependiente en términos de una combinación lineal (suma ponderada) de las variables explicativas. El análisis estandar de datos fMRI se basa en análisis masivo univariante. El modelo se estima para cada voxel de forma independiente.

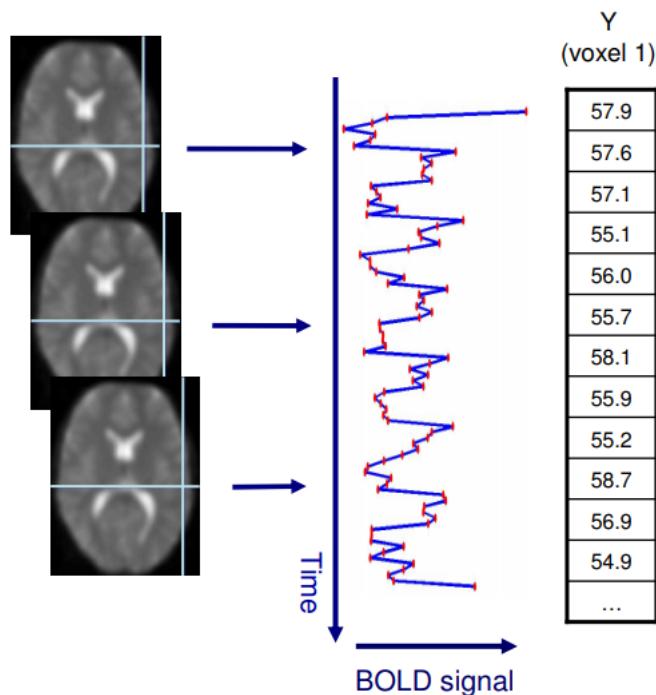


Figura 2.26

Y es un vector que recoge la señal **BOLD** de un único voxel en volúmenes sucesivos. El modelo lineal general se escribe de la siguiente forma matricial:

$$Y = X\beta + E$$

Donde:

- Y es la matriz ($M \times N$) de respuesta del cerebro de todos los voxels e instantes temporales.
- X la matriz de factores predictivos.
- β son los coeficientes desconocidos

Sin embargo, el GLM supone que el cerebro es lineal y por tanto un estímulo produciría una respuesta linealmente relacionada. Sin embargo tanto el aprendizaje como el cansancio cambian la respuesta temporal de forma no lineal. Además, dos respuestas solapadas producirían una respuesta igual a la suma de las dos. En general existen pruebas de comportamiento no lineal en MRI [22].

La no linealidad es una característica presente en múltiples señales fisiológicas. Para una red neuronal como el cerebro la no linealidad aparece incluso a nivel celular, en el comportamiento de las neuronas. De hecho las imágenes obtenidas por fMRI no son estacionarias y como se indicó anteriormente, las señales producidas por el cerebro no se caracterizan por ser lineales y por tanto pueden ser modeladas con técnicas no lineales dado su bajo coste computacional y por representar soluciones confiables como alternativa al GLM. Analizar estas señales con modelos no lineales puede arrojar información de interesantes.

Los sistemas no lineales se caracterizan, principalmente, debido a que pequeños cambios en las condiciones iniciales llevan a estados muy distintos. Esta evolución irregular e impredecible de muchos sistemas no lineales se ha denominado *caos*. Dicho esto el análisis no lineal está fundamentado en la existencia de estos sistemas caóticos, no periódicos y sensibles a las condiciones iniciales.

Las señales biomédicas obtenidas a partir de la imagen fMRI tienen lugar en el dominio del tiempo. En el presente estudio se calcula como uno de los parámetros la *Entropía espectral de Shannon*, para cada una de las regiones del Atlas funcional, extraída mediante la función de densidad de Potencia (PSD). Para obtener la PSD existen varios métodos:

- Métodos paramétricos: basados en la DFT.
- Métodos no parámetricos: basados en métodos ARMA y variantes.
- Métodos de tiempo frecuencia: asumen la no estacionariedad de las señales.

Capítulo 3

Metodología

3.1. Visualización y selección de imágenes

Como trabajo previo se ha realizado la inspección de las imágenes para escoger aquellas susceptibles a estudio y eliminar aquellas que no cumplen con los criterios para ser incluidas en el estudio.

Para esta tarea se ha hecho uso de las herramientas de visualización de software libre, Mango¹ y MRICron². La primera de ellas soporta el formato DICOM por lo que ha sido indispensable para un primer acercamiento a los datos.

También se han utilizado estas herramientas para convertir las imágenes y validar algunas de las fases del preprocesado como por ejemplo la extracción del cerebro. Esto es así porque la herramienta es plugable y dispone de algunos plugins, entre los que están la herramienta de extracción de cerebros de FSL BET³ o el registro lineal automático a una template de referencia con FLIRT⁴.

Las herramientas de visualización suponen una herramienta fundamental a la hora de validar algunos los procesos involucrados previos al análisis 3.1.

¹<http://rii.uthscsa.edu/mango/>

²<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>

³http://rii.uthscsa.edu/mango//plugin_jbet.html

⁴http://rii.uthscsa.edu/mango//plugin_jflirt.html

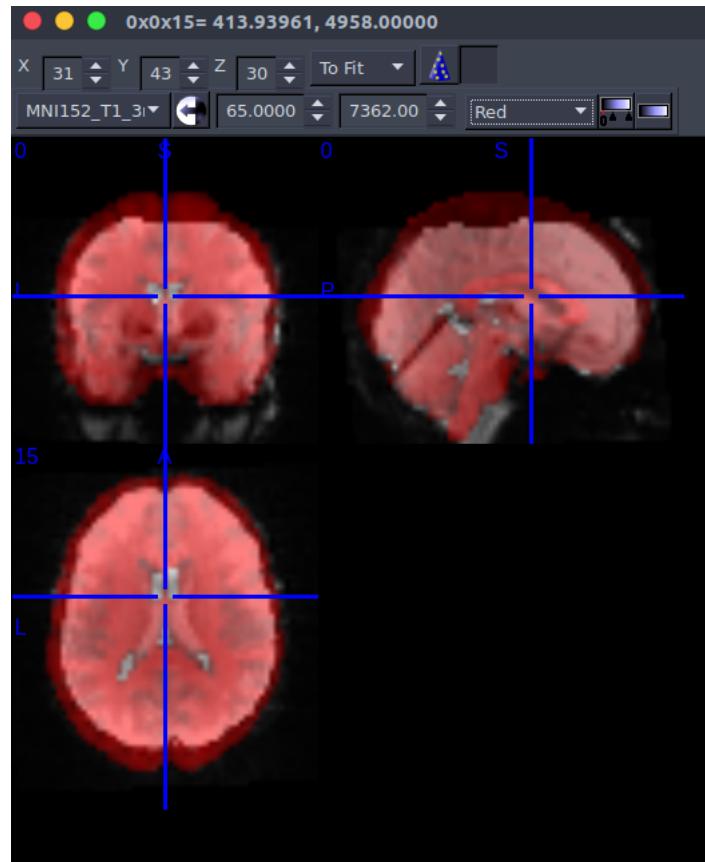


Figura 3.1: Control de registro fMRI

Para eliminar el efecto de saturación (los primeros volúmenes normalmente tienen una intensidad mayor) se han eliminado los tres primeros volúmenes.

3.2. Preprocesado

El pipeline de preprocesado implementado se compone de las siguientes fases

1. Selección de volúmenes para el procesado
2. Extracción del cerebro del volumen anatómico
3. Slice Timming Correction
4. Corrección del movimiento
5. Co-registro en dos fases
6. Eliminación de artefactos
7. Band pass filter
8. Suavizado Del inglés *smooth*

En la siguiente imagen 3.2 se representa gráficamente las distintas fases del preprocesado que han sido implementadas como primera etapa del presente estudio.

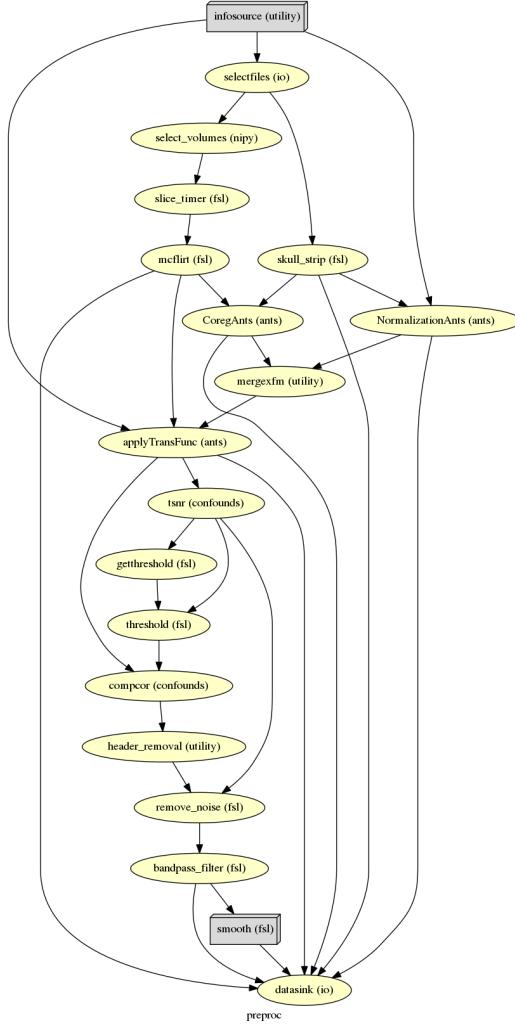


Figura 3.2: DAG correspondiente con el pipeline de preprocessado

3.2.1. Extracción del cerebro: BET

La extracción del cerebro es la primera etapa del preprocessado sobre la imagen estructural. BET forma parte de la suite de la herramienta opensource FSL orientada al análisis de imagen cerebral.

Este módulo es el encargado de eliminar los tejidos que no forman parte de la masa cerebral. Se trata de un método automático para la segmentación de imagen de resonancia magnética en tejido cerebral y tejido no cerebral.

El método es muy rápido y no requiere de un preprocesamiento previo antes de ser aplicado.^[26] En la siguiente imagen se observa el resultado de aplicar este método a la imagen anatómica de uno de los individuos incluidos en el experimento.

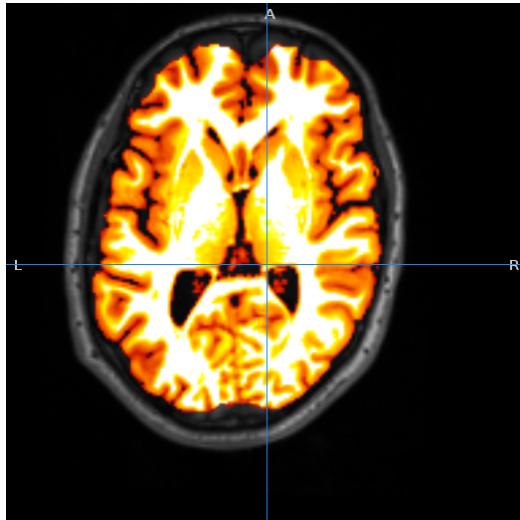


Figura 3.3: Resultado de aplicar BET en la imagen de uno de los sujetos enfermos del experimento

3.2.2. Slice Timming Correction

Con la finalidad de recopilar todos los datos del cerebro, una secuencia típica podría ser adquirir 30 *slices* o más en un intervalo temporal (TR) de tres segundos. Una aproximación trata de utilizar la adquisición en orden ascendente o descentente, la cual obtiene los datos de forma consecutiva. Sin embargo actualmente la mayoría de estudios fMRI usan la adquisición de *slides* por intervalos, en la cual el escaner primero obtiene las imágenes impares, y luego todas las pares.

En el presente estudio se obtienen en orden consecutivo ascendente con un $TR = 1,94s$. El método usado por FSL funciona usando la interpolación con ventana de Hanning para cambiar cada serie de tiempo por una fracción apropiada de una TR relativa a la mitad del período TR. Es necesario conocer previamente la metodología de adquisición antes de aplicar el método.

3.2.3. Motion correction: MCFLIRT

Para la corrección del movimiento se utiliza el módulo MCFLIRT de FSL. Se trata de una herramienta de corrección de movimiento intramodal diseñada para ser aplicada a series temporales obtenidas de las imágenes fMRI. Se trata de una herramienta robusta y precisa, totalmente automatizada. [18].

3.2.4. Normalización en dos fases: ANTs

ANTs es un conjunto de funciones orientadas al estado del arte de registro y segmentación de imagen médica. Su uso más común es para registrar los datos del cerebro en un espacio común estandar, por ejemplo MNI152, como realizamos en el presente estudio. Sin embargo contiene otros métodos para la generación de atlas cerebrales.

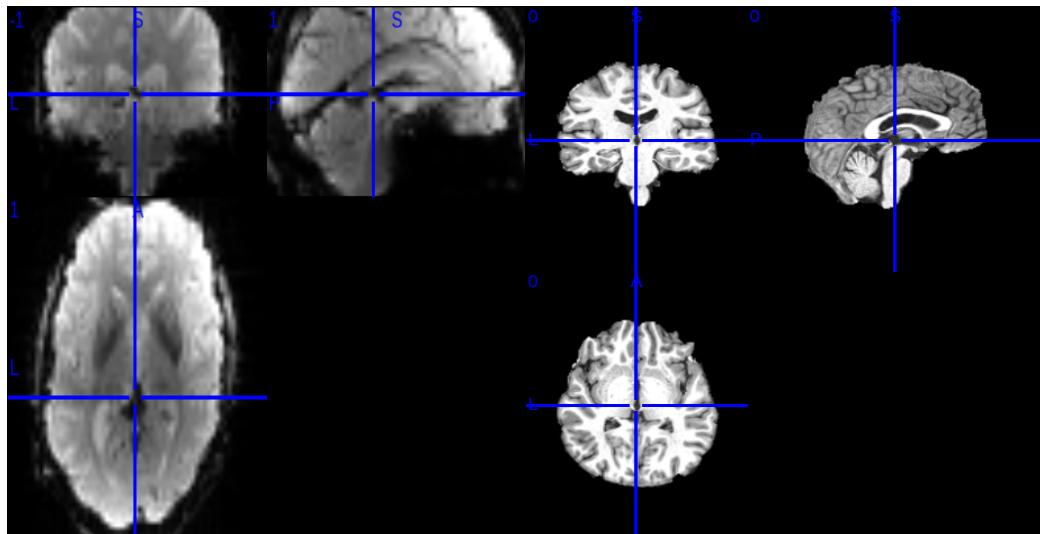
Las entradas que se requieren en el registro son:

- Imagen fija de referencia
- La imagen a transformar al espacio de la imagen de referencia.
- Opcional: Una máscara para reducir el tiempo de computación.

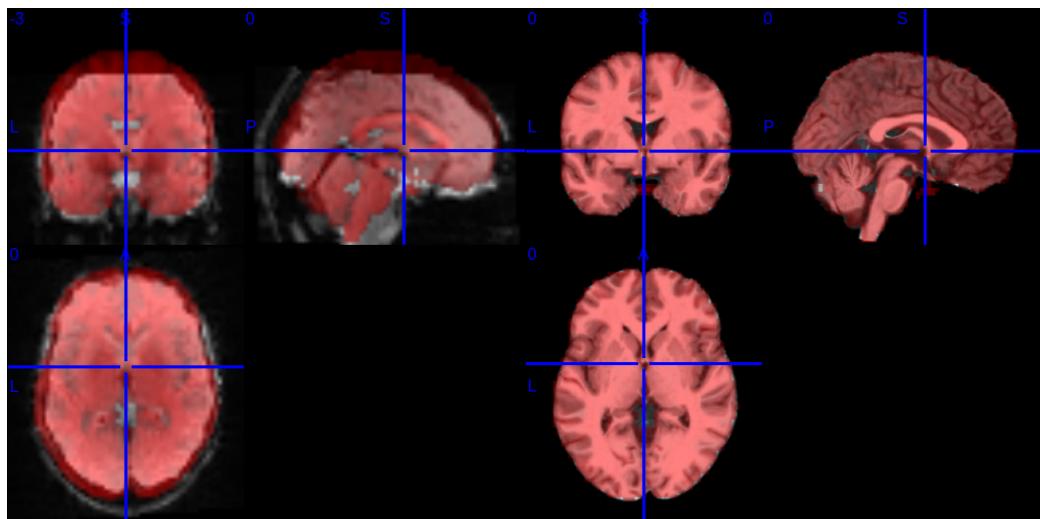
En el presente estudio se ha seguido el método de registro en dos fases para normalizar las imágenes fMRI de todos los individuos en el espacio estandar MNI basado en el siguiente algoritmo:

1. Primero se registra la imagen fMRI en sMRI del mismo sujeto con una transformación lineal
2. Se normaliza la imagen anatómica sMRI en el espacio estandar, utilizando una transformación no lineal basada en el algoritmo *SyN*, un nuevo método de normalización simétrica de imágenes para maximizar la correlación cruzada dentro del espacio de mapas difeomórficos [4].
3. Se aplica la transformación generada en el paso uno a las imágenes fMRI obtenidas tras aplicar MCFLIRT.
4. El último paso aplica la transformación obtenida en la normalización de la imagen anatómica en el espacio estandar a las imágenes obtenidas en el paso anterior.

Siguiendo este proceso se consiguen resultados confiables [3.4](#) en la normalización grupal a un espacio estandar.



(a) Imágenes funcional y anatómica previo al registro capturada con MRIcron



(b) Resultados intermedios tras los pasos 1 y 2

Figura 3.4: Resultado de aplicar el proceso de normalización en dos fases a un individuo en el experimento. Sobre ambas imágenes se superpone como *overlay* la template

3.2.5. Eliminación de artefactos: ACompCor

3.2.6. Preprocesado en el dominio de la frecuencia

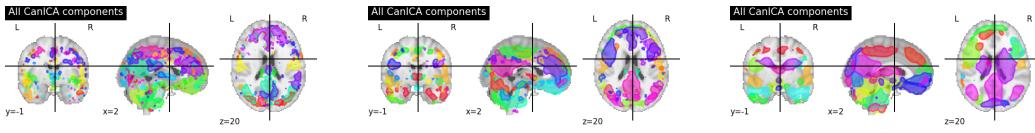
3.3. Construcción del mapa funcional

La construcción del mapa funcional se basa en el análisis ICA. Como se ha indicado antes ICA pertenece a los métodos no parámetricos, es un algoritmo de separación de fuente ciega que transforma un conjunto de señales en sus fuentes latentes asociadas. ICA hace no asumen ningún conocimiento a priori de estas fuentes. La única restricción impuesta a las fuentes es que son estadísticamente independientes y como mucho uno de ellos es gaussiano.[10].

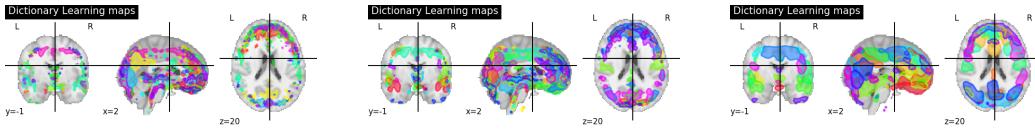
En 1998 aparece el primer metodo de generación de mapas de activación basado en ICA [21]. El resultado de aplicar ICA a un conjunto de datos 4D, como es el caso del fMRI, son las componentes espaciales independientes, cada una de ellas correspondiente con su perfil temporal.

Existen varios algoritmos ICA entre los que nos encontramos el más utilizado **FastICA**, es un algoritmo de punto fijo que usa la negentropía como función de coste. Tipicamente ICA no se utiliza con el fin de reducir la dimensionalidad si no para separar las señales superpuestas.

Retomando lo comentado en el capítulo 2, el suavizado permite identificar los cambios a mayor escala cuanto mayor es el kernel utilizado, ya que éstos se ven más evidentes. En la siguiente secuencia de imágenes se puede apreciar la relación de como afecta en el número de regiones encontradas y el tamaño de estás a medida que aumenta el tamaño del diametro del Kernel utilizado.



(a) Mapa funcional usando el algoritmo CanICA con los parámetros de suavizado: None-4mm-8mm



(b) Mapa funcional usando el algoritmo DictLearning con los parámetros de suavizado: None-4mm-8mm

Figura 3.5: Resultados de diferentes ejecuciones aplicando valores diferentes de suavizado con distintos algoritmos de extracción de mapa funcional

Atlas predefinido: Para el experimento se han tenido en cuenta dos aproximaciones, una a partir de construir el mapa de conectividad inferido a partir de los datos de los individuos enfermos, y otra basada de un atlas MSDL⁵ extraido de imágenes fMRI en estado de reposo. Ambas han sido generado utilizando el método *dictionary learning*. Se trata de una variante del algoritmo ICA basado en la asunción de dispersión (*sparsity*) en lugar de la independencia.

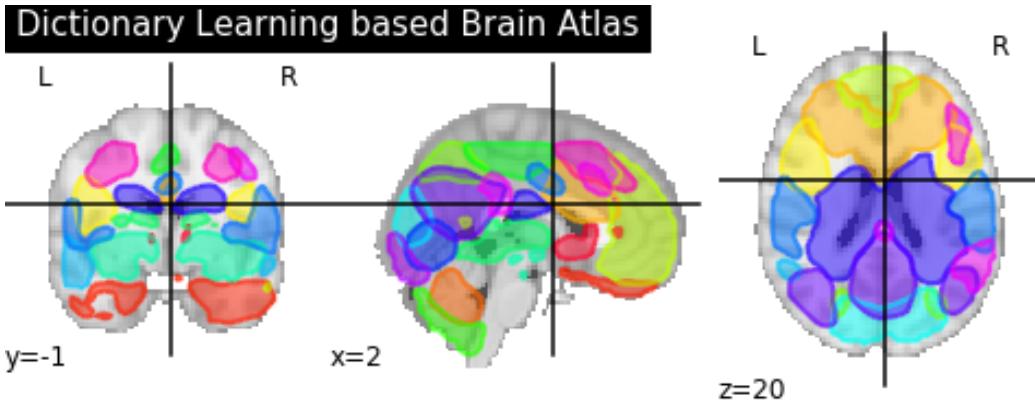


Figura 3.6: Atlas inferido de los datos

⁵https://team.inria.fr/parietal/18-2/spatial_patterns/spatial-patterns-in-resting-state/

3.4. Reducción de la dimensionalidad

En este paso se extraen las series temporales asociadas a cada ROI del atlas de referencia. Esto permite reducir la dimensionalidad agregando los voxels a nivel de ROI. En la imagen 3.7 se pueden ver las ROIs obtenidas para con el atlas funcional inferido a partir de los datos de los individuos enfermos.

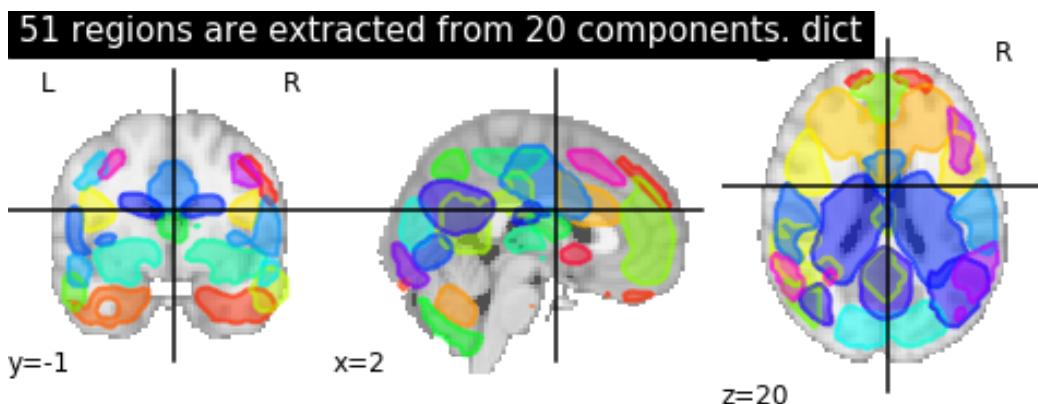


Figura 3.7: ROIs funcionales obtenidas utilizando Dictionary Learnings en los enfermos de ET

En este paso se extrae las series representativas para cada ROI en cada sujeto para las frecuencias consideradas de interés en la actividad espontánea $0,01 - 0,08\text{Hz}$ con un filtro de paso banda.[11]

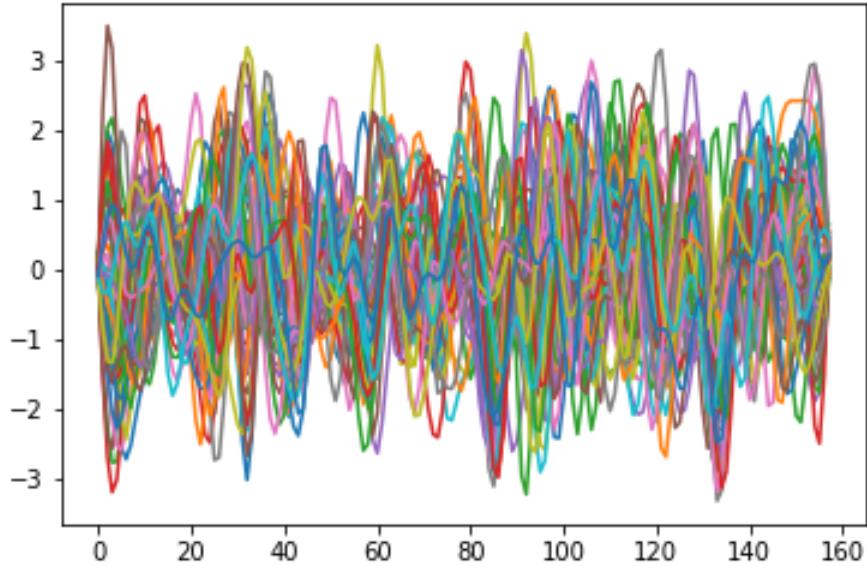


Figura 3.8: Series temporales asociadas a cada ROI en un individuo

3.5. Extracción de parámetros

3.5.1. Entropía

La entropía es un parámetro con múltiples interpretaciones, por ejemplo se suele asociar al desorden o a la escasez de información. Cuando se trata de cuantificar el contenido de información de una distribución de probabilidad, la entropía de Shannon es el parámetro más utilizado.

Dada una distribución de probabilidad discreta $P = p_i : i = 1, \dots, M$, con M grados de libertad, la entropía de Shannon viene dada por la fórmula:

$$H[P] = - \sum_{i=1}^M p_i \ln p_i$$

Shannon definió el proceso de entropía como una medida de incertidumbre media de la cantidad de información enviada en un mensage. Cuanto mayor sea

el valor de $H[P]$, mayor será la incertidumbre. Por ejemplo si $H[P] = H_{min} = 0$, estamos en disposición de predecir con total certeza los resultados de i , cuyas probabilidades vienen dadas por p_i . En este caso el conocimiento del proceso estocástico subyacente descrito por la distribución de probabilidad es máximo. Por el contrario, el conocimiento sobre una distribución uniforme ($P_e = \{1/M, \text{ para todo } i = 1 \dots, M\}$) es mínimo y la incertidumbre máxima cuando

$$S[P_e] = H_{max} = \ln M$$

[24].

Sin embargo este método tiene sus inconvenientes. Por un lado al igual que otros parámetros clásicos descuida las relaciones temporales y por tanto tanto la estructura como los posibles patrones del proceso no se tienen en cuenta. Por otro lado, las medidas de entropía clásica suponen algún conocimiento previo sobre el sistema, se debe proporcionar la distribución de probabilidad asociada al proceso subyacente. La determinación de la distribución de probabilidad más adecuada es un problema fundamental ya que P el el espacio muestral ω están intimamente ligados. Existen muchos métodos para hayar esta distribución: conteo de frecuencias, procesos basados en la amplitud estadísticas o el análisis de fourier que también será calculado en el presente trabajo.

Desde el punto de vista del procesado de señal la entropía espectral de Shannon (SSE, Shannon Spectral Entropy)estima en terminos de la uniformidad del espectro de potencia normalizado, la irregularidad de una señal.

Existen estudios basados en la entropía, como el estudio del incremento de la entropía con la edad en la imagen funcional que recoge [27].

Densidad espectral de potencia

La distribución de potencia de una señal en términos de frecuencia, se conoce como densidad espectral de potencia o PSD, puede ser estimada utilizando diferentes variantes de la transformada discreta de fourier (DFT).

Para el cálculo de la PSD se utiliza la transformada discreta de Fourier (DFT) para conocer como se encuentra distribuida la potencia en términos de frecuencia. Este análisis constituye un método poderoso que pone en evidencia periodicidades ocultas en una serie temporal. Se trata de una función real positiva de una variable de frecuencia asociada con un proceso estocástico o una función determinística del tiempo que tiene unidades de potencia por hercio (Hz).

Entropía espectral de Shannon

Como hemos mencionado con anterioridad el calculo de la SSE se orienta a estimar la irreguralidad de una señal en términos de uniformidad del espectro de potencia normalizado.

Una señal muy irregular con mucho ruido asociada a un espectro de potencia plano, con un contenido espectral uniforme obtendría un valor de SSE elevado. Sin embargo un espectro de potencia estrechoformado por unas pocas componentes espectrales tendría una SSE baja. Por tanto consideraremos la SSE como un cuantificador del desorden de la señal, cuyo significado original implica incertidumbre en la información en términos de desorden, discrepancia y diversidad. Además, si comparamos varias señales entre sí, un valor menor de entropía espectral sugiere que esa señal es más regular y predecible

Entropía de permutación

La entropía es una poderosa herramienta para el análisis de series temporales, permite describir las distribuciones de probabilidad y la información que contiene un sistema. Sin embargo existe información importante en la dimensión temporal que no suelen analizarse. En los últimos años se ha puesto el foco en la idea de calcular la entropía basada en patrones de permutación, orientada a entender sistemas complejos y caóticos.[28]

Al calcular la entropía de permutación tenemos en cuenta la información en el espacio tiempo contenida en la serie temporal. Se trata de un algoritmo robusto, simple para implementar y de bajo coste computacional.

Dada una serie temporal

$$X = \{x_t : t = 1, \dots, N\}$$

para cada instante s tenemos un registro compuesto por una secuencia de D valores:

$$s \rightarrow (x_s, x_{s+1}, \dots, x_{s+D-2}, x_{s+D-1})$$

Donde n es la **dimensión embebida** o el orden de la permutación y determina cuanta información contiene cada vector. A cada vector se asocia un patrón, definido por la permutación de símbolos $\pi = (r_0 r_1 \dots r_{n-1})$ de $(01 \dots n - 1)$, la cual cumple que:[28]

$$x_{s+r_0} \leq x_{s+r_1} \dots \leq x_{s+r_{(n-2)}} \leq x_{s+r_{(n-1)}}$$

Dicho de otra forma, los valores de los vectores están ordenados en orden ascendente, y el patrón de permutación π se mapea con los valores de los vectores.

La entropía de permutación puede representarse por la ecuación:

$$h_n = -\frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^{n!} p'_j \log p'_j$$

En los últimos años, la entropía de permutación y las métricas relacionadas han surgido como medidas de complejidad apropiadas en el estudio de series temporales de sistemas biológicos, como el cerebro y el corazón. Las razones de este éxito son varias. Por ejemplo, la actividad cerebral espontánea abarca un conjunto de conmutaciones de estado que son continuamente reeditados a través de la corteza, de manera no aleatoria [28].

La ecuación 3.5.1 puede ampliarse con adicionalmente considerando un retardo de inclusión τ :

$$s \rightarrow (x_s, x_{s+\tau}, \dots, x_{s+\tau(D-2)}, x_{s+\tau(D-1)})$$

Cuando τ es mayor que uno los valores de las permutaciones no se toman de forma consecutiva, y por tanto se mapean diferentes resoluciones temporales del sistema.

La idea detrás de la entropía de permutación es que los patrones pueden no tener la misma probabilidad de ocurrencia, y por tanto, que esta probabilidad puede revelar información relevante sobre el sistema subyacente [28].

Sin embargo cuando se empieza a utilizar como medida la *PE* surgen importantes cuestiones como ¿Cuáles son los parámetros óptimos?

Capítulo 4

Materiales

4.1. Consideraciones éticas

El uso de datos de carácter personal exige el cumplimiento del derecho a la protección de los datos personales en cumplimiento a la LOPD. Es por esto que todos los datos han sido anonimizados de tal forma que se han alterado de los metadatos aquellos campos que puedan identificar unívocamente a ningún individuo.

4.2. Pacientes para el experimento

4.2.1. Datos demográficos

4.2.2. Fuentes de origen

1. Neuroimagen funcional: *fmri*
2. Neuroimagen anatómica: *MPRAGE*

4.3. Herramientas open source para el preprocesado de neuroimagen

4.3.1. Introducción a python

Numpy

Scipy

Matplotlib

4.3.2. Motor de flujos y preprocesado nipype

4.3.3. Procesado de neuroimagen FSL

4.3.4. Normalizado de imagen ANTs

4.3.5. Machine Learning para neuroimagen Nilearn

Introducción a sklearn

Extracción del mapa cerebral funcional

FastICA

CanICA

DictLearning

4.3.6. Procesado de series temporales con nitime

Capítulo 5

Desarrollo

5.1. Estructura del experimento

5.1.1. Estructura de directorios

5.1.2. Configuración del experimento

5.2. Módulo preprocesado

5.2.1. Parametrización

5.2.2. Salidas

5.3. Módulo extracción de mapa cerebral

CanICA es un método ICA para el análisis de datos fMRI a nivel de grupo. Comparado con otras estrategias, aporta un modelo de grupo bien controlado, así como un algoritmo umbral que controla la especificidad y sensibilidad con un modelo explícito de la señal [2]

5.3.1. Parametrización

5.3.2. Salidas

5.4. Módulo extracción de regiones

5.4.1. Parametrización

5.4.2. Salidas

5.5. Módulo para el cálculo de entropía

5.5.1. Densidad Espectral de Potencia

El módulo `algorithms.spectral` permite estimar la representación de las imágenes en el dominio de la frecuencia. Este módulo permite la utilización de varios métodos en el mismo API común.

Para obtener la PSD se utiliza el método de Welch a fin de determinar las características de potencia de la señal previamente procesada. Los valores que se obtienen son finitos y están divididos por el periodo de la señal. Con la PSD podemos conocer la dispersión de la señal en términos de potencia, por lo que serían parámetros de interés que permiten el aprendizaje de algoritmos de clasificación, además del cálculo de las técnicas no-lineales de análisis como es la SSE.

5.5.2. Entropía Espectral de Shannon

La función que permite el cálculo de la SSE se basa en el siguiente algoritmo:

1. Se obtiene el espectro de la señal $X(t)$
2. Se normaliza el PSD a fin de que pueda ser interpretado como una función de densidad
3. Finalmente se calcula la SSE usando la fórmula estandar para la entropía:

$$SSE = - \sum_{i=f1}^{f2} p_i \ln p_i$$

Donde f_1 y f_2 son las frecuencias de corte.

La SSE permite cuantificar la distribución de potencia del espectro de una señal. Un valor de SSE elevado indica que el espectro de la señal es uniforme y tiene una distribución en frecuencia bastante amplia, mientras que un valor bajo se corresponde con un espectro donde la potencia se encuentra condensada en un rango de frecuencias menor. Además, si se compara varias señales entre sí, un valor menor de Entropía Espectral sugiere que esa señal es más regular y predecible.

5.5.3. Entropía de permutación

En el capítulo 3 se explica el concepto de entropía de permutación, para clarificar este concepto se expone un ejemplo numérico de construcción de los patrones. Para una dimensión embebida $D = 3$ el vector correspondiente con el instante $s = 1$ es $(3, 1, 4)$, el vector es ordenado de forma ascendente, obteniendo $(1, 3, 4)$, y el correspondiente patrón de permutación $\pi = (102)$. Para $s = 2$, el vector con los valores es $(1, 4, 1)$, obteniendo la permutación $\pi = (021)$. Tener en cuenta que si dos valores son iguales serán asignados en orden temporal de aparición.

Para implementar la PE dada una serie temporal $\{x_i\}$ de longitud N se ha seguido el algoritmo:

1. Se define el orden de la permutación n . Esto provee de la capacidad de establecer patrones $\pi_j = (j = 1, \dots, n!)$ que se generará a partir de los números $1, \dots, n$. como se puede ver en la figura 5.1.

Symbolic Dynamics and Permutation Complexity

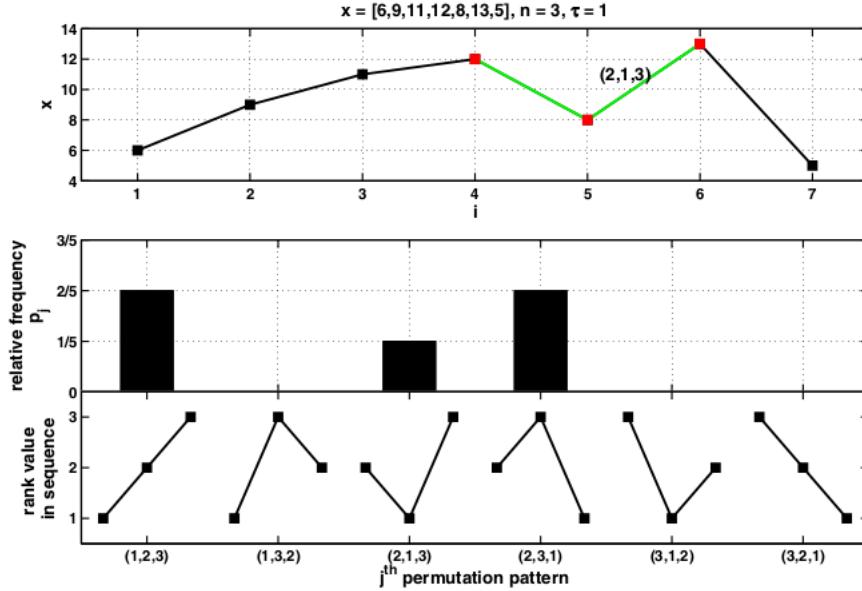


Figura 5.1: Ejemplo del cálculo de la entropía de permutación

2. Se crean las permutaciones dado el orden
3. Inicializar $i = 1$ como el índice de la serie de tiempo considerada $\{X_i\}_{i=1,\dots,N}$ y el contador $z_j = 0$ para cada π_j
4. Calcular el ranking de los valores en la secuencia x_i, \dots, x_{i+D-1} como r_i, \dots, r_{i+D-1} : Los indices de los valores en orden ascendente.
5. Comparar el ranking obtenido el paso anterior con todos los patrones de la permutación e incrementar el contador de patrones iguales $\pi_j = r_i, \dots, r_{i+n-1}$ en uno $z_j = z_j + 1$
6. En caso de que $i \leq N - n - 1$ entonces se incrementará i en uno $i = i + 1$ y comenzamos por el calculo del ranking de nuevo. En otro caso continuar con el siguiente paso.
7. Calcular la frecuencia relativa de todas las permutaciones π_j siguiendo

la ecuación:

$$p'_j = \frac{z_j}{\sum z_k}$$

y estimar su probabilidad p_j

8. Realizar el cálculo de la entropía dada la ecuación [3.5.1](#)

Selección de parámetros

[[17](#)]

5.5.4. Parametrización

5.5.5. Salidas

5.6. Persistencia e informe de los resultados

5.6.1. Parametrización

5.6.2. Salidas

Capítulo 6

Estudio de resultados

- 6.1. Resultados**
- 6.2. Discusión**
- 6.3. Conclusiones**
- 6.4. Líneas futuras**

Apéndice A

Glosario

MRI Imagen por resonancia magnética.

fMRI Imagen por resonancia magnética funcional.

SMRI Imagen anatómica por resonancia magnética.

NIFTI Estándar de imagen médica.

DICOM Nuevo estándar de imagen médica.

BOLD Del inglés Blood oxygenation level-dependent.

TE Del inglés Essential Tremor.

SNR Del inglés signal to noise ratio. Es el ratio o fuerza de la señal frente a la señal del ruido.

ICA Del inglés Independent Component Analysis. Procesado de señal multivariante.

LOPD Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

voxel Píxel de un objeto 3D

bet Brain Extraction Tool

fsl FSL es una librería para el análisis de imágenes fMRI, MRI, DTI del cerebro <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>

ANTs Advanced Normalization Tools <http://stnava.github.io/ANTs/>

Bibliografía

- [1] Rajanikant Panda Abhishek Lenka Ketaki Swapnil Bhalsing. «Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor». En: *Functional Neuroradiology* (2016).
- [2] G. Varoquaux et al. «A group model for stable multi-subject ICA on fMRI datasets». En: *NeuroImage* (2010).
- [3] Jo Ann Antenor y Joel S. Perlmutter. «Neuroimaging of Essential Tremor». En: *Handbook of Essential Tremor and other Tremor disorders*. 2000.
- [4] Avants BB1 y col. «Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain». En: *Medical Image Analysis* (2007).
- [5] Bharat Biswal y col. «Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri». En: *MRM* (1995).
- [6] *BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientist*. Springer, 2006.
- [7] Yan Chao-Gan y Zang Yu-Feng. «DPARSF: a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI». En: *Frontiers in Systems Neuroscience* (2010).
- [8] Fatta B. Nahab Corneliu C. Luca. «Neuroimaging in Essential Tremor». En: *Neuroimaging of Movement Disorders*. 2013.
- [9] *DICOM PS3.10 2017a - Media Storage and File Format for Media Interchange*.
- [10] Anas Salah Eddin y col. «ICA-Based Connectivity on Brain Networks Using fMRI». En: *6th Annual International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering* (2013).

- [11] Region segmentation for sparse decompositions: better brain parcellations from rest fMRI. «Alexandre Abraham and Elvis Dohmatob and Bertrand Thirion and Dimitris Samaras and Gael Varoquaux». En: *HAL* (2014).
- [12] *Functional MRI: An introduction to Methods*. Oxford University press, 2001.
- [13] Martijn P.van den Heuvel. «Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity». En: *ScienceDirect* (2010).
- [14] Asier Erramuzpe Ibai Diez. «Brain networks and tools».
- [15] Anderson Js., Dhatt HS y Ferguson MA. «Functional connectivity targeting for deep brain stimulation in essential tremor». En: *Neuroradiol* (2011).
- [16] Xiangrui Li y col. «The first step for neuroimaging data analysis:DICOM to NIfTI conversion». En: *Journal of Neuroscience Methods* (2016).
- [17] A. Müller b M. Riedl a y N. Wessel. «Practical considerations of permutation entropy». En: *THE EUROPEAN PHYSICAL JOURNAL* (2013).
- [18] Jenkinson M. y col. «Improved Optimisation for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images». En: *Neuroimage* (2002).
- [19] National Electrical Manufacturers y Association. *DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine*. 2017. URL: <http://dicom.nema.org/>.
- [20] Tor Wager Martin Lindquist. *Principles of fMRI 1*. 2017. URL: <https://es.coursera.org/learn/functional-mri>.
- [21] M. J. McKeown y col. «ANALYSIS OF FMRI DATA BY BLIND SEPARATION INTO INDEPENDENT SPATIAL COMPONENTS». En: *Human Brain Mapping* (1998).
- [22] Carlos Gómez Peña. «Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer». Tesis doct. Universidad de Valladolid, 2009.
- [23] Jonathan D Power y col. «Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI». En: *NIH Public Access* (2015).

- [24] C. E. Shannon. «A Mathematical Theory of Communication». En: *The Bell System* (1948).
- [25] Sarvi Sharifi y col. «Neuroimaging essentials in essential tremor: A systematic review». En: *Neuroimage: Clinical* (2014).
- [26] Stephen M. Smith. «Fast Robust Automated Brain Extraction». En: *Human Brain Mapping* (2002).
- [27] Y. Yao y col. «The Increase of the Functional Entropy of the Human Brain with Age». En: *Scientific Reports* 3 (oct. de 2013). Article, págs. 2853. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/srep02853>.
- [28] Massimiliano Zanin y col. «Permutation Entropy and Its Main Biomedical and Econophysics Applications: A Review». En: *entropy* (2012).